

A coeliakia patogenezise és a gyermekkori manifesztáció

Korponay-Szabó Ilma

A coeliakia életre szóló gluténintolerancia; bármely életkorban megnyilvánulhat klinikai tünetekben. A tünetek rendkívül változatosak, nemcsak az emésztőrendszert, az egész szervezetet érinthetik. A közel-múlt populációsűrési vizsgálatait alapján gyermekkorban leggyakoribb az úgynevezett csendes (silent) forma. A betegeknek a vékonybél jellegzetes szöveti átépülése, boholatrophia alakul ki, és a vérben megjelennek a coeliakiaspecifikus transzglutaminázellenes autoantitestek; ezt azonban nem kísérik olyan tünetek, amelyek miatt a betegek orvoshoz fordulnának. Minor klinikai eltérések lehetnek, és ezek hosszú távú fennállásának következményei a felnőttkorra jelennek meg (például: osteoporosis). Az esetek kisebb részében viszont progrediál az állapot, mindamellett a leggyakoribb gyermekkori manifesztáció nem a malabszorpció, hanem – normális ütemű testi fejlődés mellett – a vashiány, illetve a laktózintolerancia. A betegek nagy hányadát extraintestinalis tünetekkel társult autoimmun betegségek miatt – diabetes mellitus, májbetegség, pajzsmirigybetegségek – vagy családtagként vizsgálva ismerik fel. Ezeknél a betegeknek hasi tünet gyakran egyáltalán nincs; csak akkor diagnosztizálhatók, ha gondolunk a coeliakiára, és szerológiai vizsgálatokkal keressük az aktivitási jeleket. Az enterális tünetek, ha vannak, gyakran megelőző enterális infekció után válnak nyilvánvalóvá. Csak a betegek igen kis hányadánál alakul ki korai gyermekkorban súlyos malabszorpció, vagyis a korábbi tankönyvekben jellegzetesnek leírt klinikai kép. Azt azonban megfigyelték, hogy az autoantitest-pozitív tünetmentes gyermekek alacsonyabbak és kisebb súlyúak kortársaiknál.

A coeliakia patogenezisének néhány részlete meglehetősen jól tisztázott, de a legfontosabb okot – azt, hogy miért reagálnak egyes emberek kórosan a gabonaféhéjében lévő gluténre, mások pedig nem – még nem ismerjük. Az intolerancia tartóssága és a közismert családi halmozódás alapján elsősorban genetikai okról lehet szó. Eddig azonban nem tudtak igazolni olyan specifikus defektust, amely a gluténpeptidek rosszabb lebontását okozná ezekben az emberekben, és a fő autoantigén, a transzglutamináz szerkezetében sincsen mutáció a coeliakiás betegekben.

A betegség kialakulásának viszont számos feltétele ismert. Ezek közül a legfontosabb a glutén; ennek hiányában nem alakul ki a betegség semmilyen tünete, illetve a gluténmentes diéta hatására a meglévő is elmúlnak. A glutén meglehetősen toxikus fehérjekeverék a normális sejtek tenyésztésére is: cytopathiás hatásokat, permeabilitásfokozódást okoz, azonban

coeliakiában mégis az immunrendszer reakciójának beindítása a fő hatása. Ehhez a gluténpeptidek antigénprezentációja szükséges, amely csak bizonyos típusú HLA-DQ-molekulák (HLA-DQ2 vagy HLA-DQ8) jelenléte esetén jön létre. A gluténpeptideknek térbelileg pontosan kell illeszkedniük a HLA-molekula peptidkötő helyére ahhoz, hogy a gliadinspecifikus T-sejtek T-sejt-receptorához hozzákötődjön ez a komplex, és ezáltal a T-sejtek aktiválódjanak. Ezért a coeliakia kizárólag olyan embereken alakul ki, akiknek a genetikai készletében HLA-DQ2 vagy -DQ8 is van. A betegek többségére – 90–95%-ukra – a -DQ2 jellemző, -DQ8 a betegek körülbelül 5–10%-ánál fordul elő. A DQ2- és DQ8-hordozás hiányának genetikai vizsgálata a coeliakia kizárására diagnosztikus eszközként is felhasználható.

A HLA-DQ2 vagy -DQ8 megléte azonban nem elegendő a coeliakia létrejöttéhez, hisz ezek az allélek a normális népesség hozzávetőleg 25-30%-ában előfordulnak. Jelenleg azt kutatják intenzíven, hogy mi a kapcsolat a glutén immunprezentációja és a transzglutaminázellenes autoantitestek keletkezése között. Legtöbbek szerint ehhez a gliadinspecifikus T-lymphocyták helperfunkciója szükséges. Mások lehetségesnek tartják, hogy az autoantitestek az „innate” immunrendszer közvetítésével keletkeznek. A betegek gliadinspecifikus T-sejt-klónjainak proliferációját provokáló gliadinpeptidek sokfélék, betegenként is különbözők, sőt, többségük natív formájában bele sem illik a DQ2-molekula peptidkötő helyére, hogy antigénként bemutatható legyen. A DQ2 antigént befogadó vájulatába illeszkedéshez ugyanis bizonyos horgonyzó pozíciókban savanyú aminosavaknak kell lennie, míg a gliadin nagyrészt prolinból és glutaminból áll, ezek pedig neutrálisak. Kimutatták viszont, hogy a transzglutamináz a glutaminoldallancok rendezett deamidálására képes, így azokból glutaminsav keletkezik. A deamidált peptidek sokszorta erősebben kötődnek a DQ2-molekulához, mint az eredetiek. A transzglutamináz nagy affinitással használja a gliadint szubsztrátként, sőt, saját magához is köti a gliadinpeptideket. Ennélfogva az antigén feldolgozása során a gliadinval együtt transzglutamináz-darabok is megjelenhetnek az antigénprezentáló sejtek felszínén. Így nemcsak a gliadinspecifikus B-lymphocyták, hanem a transzglutamináz-ellenes antitesteket termelni képes B-lymphocyták proliferációját is fokozhatják ugyanazok a gliadinra reagáló T-helper sejtek. Ha a gluténbevitel megszűnik, a transzglutaminázellenes ellenanyag-termelés a helperfunkció hiányában egy idő után magától leállhat. További bizonyítékok

szükségesek, hogy ezek a folyamatok in vivo is valóban lejátszódnak-e. Ennek során elsősorban azt vizsgálják, hogy a T-sejtek reakcióját provokáló gliadin-peptidek valóban eljutnak-e a bélhámsejtek alatti bazális térbe, hogy a transzglutaminázzal találkozzanak. Kimutatták, hogy egyes gliadinfrakciók – például egy 33 aminosavból álló és több immundomináns peptidrészt tartalmazó molekula – lebontása tökéletlen és nagyon elhúzóódó, és ennek egy része a bélhámsejteken át tud jutni. Más, in vitro toxikusnak talált peptidek viszont teljesen lebomlanak a hámsejtekben. Az egészségesek és a kezelt betegek között nincsen különbség a lebontásban, vagyis nem ez a betegséget kiváltó elsődleges defektus, az aktív vékonybél-károsodás idején a peptidbontás azonban tovább csökken. Felmerült, hogy hozzáadott bakteriális

enzimmel – például prolil-oligopeptidázzal – detoxifikálni lehetne a gliadinpeptideket, s ez a betegség új alternatív kezelési lehetőségét veti fel. Nem világos azonban, hogy a hozzáadott enzim milyen hatásfokkal tudná az immunogén peptideket lebontani, illetve miért nem történik meg ez in vivo, hiszen ez az enzim mindnyájunk vékonybelében normálisan is előfordul, és nem találtak kóros variációt coeliakiás betegeken sem.

A vékonybél-károsodás létrejöttében T-lymphocytamédiált folyamatok szerepelnek, de valószínű a transzglutamináz-ellenes ellenanyagok részvétele is, ugyanis ezek in vivo lerakódnak a vékonybélben és más szervekben is. Az ellenanyagok zavarhatják a transzglutamináz enzimátikus és nem enzimátikus – például strukturális – funkcióit.

Felnőttkori coeliakia

Banai János

A coeliakia a világ sok részén az egyik leggyakoribb élethosszig tartó betegség. Ma már tudjuk, hogy bármely életkorban manifesztálódhat, sokféle megjelenési formája van, sőt, klinikai tünetek csak az esetek 20–50%-ában fordulnak elő.

Fő formái:

– *Szimptómás*, manifeszt coeliakia: hasi és malabszorpciós tünetekkel, valamint a vékonybél-nyálkahártya jellegzetes elváltozásával jár.

– *Csendes* (silent) coeliakia: jellegzetes szöveti elváltozások mutathatók ki a vékonybélben, de klinikai tünetek nem kísérik.

– *Látens* coeliakia: boholyatrophia az élet folyamán kialakulhat tünetekkel vagy a nélkül, máskor a vékonybél nyálkahártyája gluténexpozíció mellett is normális.

Felnőttkorban csak az esetek kis részében találkozunk teljes malabszorpcióra utaló klinikai szindrómával – krónikus hasmenés, fogyás, hiánytünetek – vagy hasi tünetekkel (disztenzió, fájdalom). Klinikai tünet legtöbbször nincsen vagy igen szegényes.

Érdekes megfigyelés, hogy a diagnózis felállításaakor a betegek 20%-a 60 évnél idősebb, 30%-uk nem sovány, hanem túlsúlyos, és a felnőtt betegek legalább 50%-ának nincs számottevő hasmenése.

A diagnózis felállításának alapja minden betegségénél az, hogy gondolunk-e rá. A felnőttkori coeliakiában rendszerint nem dominálnak a hasi tünetek; figyelmet kell, hogy keltsenek az izolált malabszorpciós jelek, valamint az atípusos jelek is:

- az anaemia bármely formája, de főleg a tartós vashiány,
- időszakos hasmenés,
- haspuffadás,
- transzaminázemelkedés, ismeretlen eredetű májbetegség,
- ismeretlen eredetű pancreatitis,
- visszatérő stomatitis aphthosa,
- korai osteopenia, osteoporosis,
- alopecia,
- perifériás neuropathia,
- ataxia, epilepszia,
- infertilitás,
- ismétlődő abortusz,
- dilatatív cardiomyopathia.

A coeliakia genetikai predispozíció alapján, provokáló ágens (glutén) és egyéb tényezők hatására manifesztálódó autoimmun betegség. Társulhat egyéb öröklődő vagy autoimmun folyamatokkal, úgymint: dermatitis herpetiformissal, IgA-hiánnyal, 1-es típusú diabetes mellitussal, autoimmun betegségekkel (thyreoiditis, hepatitis, atrophias gastritis, vasculitis, szisztémás lupus erythematosus), primer biliaris cirrhosisal, myasthenia gravissal, Addison-kórral, Down-szindrómával, Turner-szindrómával, cysticus fibrosis-sal, tüdőhaemosiderosis-sal, veleszületett szívbetegségekkel.

A hosszan fennálló, kezeletlen coeliakia főleg malignus vékonybélbetegségek kialakulására jelent kockázati tényezőt: